Münster 1935 Nr. 279 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster - Westf.

Die Verstärkung schmerzstillender Arzneigemische durch Coffein.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Erwin Penning, Zahnarzt

aus Fürstenau i. Hannover

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!

In einer Reihe von Untersuchungen im hiesigen Institut ist der Versuch gemacht worden, Regeln für die Zusammensetzung schmerzstillender Arzneigemische aufzufinden, um damit die oft willkürliche Mischung durch eine auf rationellen Grundlagen beruhende Auswahl zu ersetzen. Die Möglichkeit dazu war durch die Methode gegeben, die Stolle[1]) im Anschluß an Heinroth[2]) ausgearbeitet hat. Sie mißt die Schmerzempfindung, die auf abgestufte faradische Reize an Zähnen erzeugt wird. Sie ist mehrfach beschrieben worden (vgl. Mueller[3]) und Immenkötter[4])). Mit dieser Methode wird nur die Herabsetzung der zentralen Schmerzempfindung gemessen. Sie bestimmt also nur den auf die zentrale Wirkung entfallenden Anteil an der schmerzstillenden Wirkung eines Arzneigemisches. Die praktische Brauchbarkeit eines Mittels kann aber auch auf periphere Wirkung beruhen, welche je nach Lage des Einzelfalles die Schmerzursache beeinflussen kann. Dies ist der Fall bei krampflösenden Mitteln. Ferner ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß entzündungswidrige Wirkungen bei entzündlichen Nerven- und Muskelerkrankungen wirksam werden können. Schließlich können gefäßerweiternde Wirkungen in den Fällen von Kopfschmerzen mitspielen, in denen, wie bei der Migräne, die Ursache der Schmerzen in Gefäßkrämpfen zu suchen ist. Für diese letzten Fälle ist seit langem der Zusatz von Coffein gebräuchlich u. bewährt, dessen Mitwirkung bei der Schmerzstillung zunächst nur durch die Erweiterung auf die Gehirngefäße beabsichtigt und erklärt wurde. So zeigte sich aber aus der Erfahrung am Krankenbett, daß nicht nur in Fällen von Migräne, sondern auch sonst bei Kopfschmerzen und anderen schmerzhaften Erkrankungen der Coffeinzusatz die Wirkung analgetischer Mittel verstärkt. Diese Frage bedarf also noch der Klärung. Bisher ist nichts darüber bekannt, daß Coffein für sich

---

[1]) Stolle: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.
[2]) Heinroth: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 116, S. 245, 1926.
[3]) Mueller: Inaugural-Dissertation, Münster 1935 (in Vorbereitung).
[4]) Immenkötter: ebenda 1935 (in Vorbereitung).

allein die Schmerzempfindung herabsetzt. So wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, daß infolge einer durch die Coffeinwirkung verstärkten Hirndurchblutung gleichzeitig mit Coffein gegebenen Analgetica rascher und in größter Konzentration an ihren Angriffspunkt im Gehirn herankommen können. Inzwischen konnte aber gezeigt werden, daß gerade bei den zentral erregenden Mitteln, zu denen auch das Coffein gehört, sich eine Wirkung auf die zentrale Schmerzempfindung nachweisen läßt, während bei den Schlafmitteln trotz ihrer sonstigen zentral lähmenden Wirkung keineswegs immer die Schmerzempfindung herabgesetzt zu sein braucht. Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, daß auch die Antipyretika ähnlich wie Coffein als Krampfgifte zentralerregend wirken können und trotzdem bekanntlich stark analgetisch wirken. Ebenso ist auch das Codein analgetisch wirksam, das neben Thebain zu den krampfmachenden Opiumalkaloiden gehört.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung des Coffeins in schmerzstillenden Arzneimitteln zu untersuchen. Hierzu mußte als erstes die Frage geklärt werden, ob etwa das Coffein an sich die Schmerzempfindung herabsetzen kann.

Für die Untersuchung standen 5 Versuchspersonen zur Verfügung. Es wurde die Empfindlichkeit von je 12 Zähnen gegen faradische Reizung bestimmt. Die Stromverstärkung, die zur Schmerzerzeugung notwendig war, wurde an der Skaleneinteilung eines ringförmig angeordneten Widerstandes abgelesen, der bei der Stellung 0 des Schleifkontaktes ganz eingeschaltet war und der in den sekundären Stromkreis eines Induktoriums zwischen geschaltet wurde. Ein Skalenteil entspricht einem Spannungszuwachs von 0,8 Volt. Bei jeder Einzeluntersuchung wurde der Durchschnitt aus den 12 Ablesungen (12 Zähne) als Maß der Empfindlichkeit der Versuchspersonen errechnet. Die maximalen Abweichungen nach Einnahme eines Mittels gibt die Wirkungsstärke des Mittels für diese Versuchspersonen. Bei ausreichend geringer Streuung zwischen den 5 Versuchspersonen kann noch der Durchschnitt aus den 5 Ergebnissen als Maß der Wirksamkeit einer Arznei bestimmt werden.

Die erste Versuchsreihe wurde mit 0,2 g Coffeinum pur. angestellt.

Versuchsreihe A — Versuch 1

Coffein 0,2 g

Patient: Franz I., 23 J.; Versuchszeit: 2 1/2 Std. n. d. Frühstück

							Mittelwert	Differenz
Normal	x	5,6	1,9	2,5	4,0	6,1	3,55	—
	2,7	4,2	2,4	2,2	4,6	2,8		
n. 15 Min.	x	5,6	2,0	2,6	4,0	6,3	3,61	0,06
	2,7	4,3	2,4	2,2	4,6	3,3		
n. 30 Min.	x	5,8	2,2	2,8	4,2	6,3	3,75	0,20
	3,0	4,4	2,5	2,2	4,6	3,3		
n. 45 Min.	x	5,7	2,1	2,8	4,3	6,3	3,76	**0,21**
	3,1	4,6	2,5	2,2	4,5	3,3		
n. 60 Min.	x	5,7	2,1	2,7	4,3	6,2	3,72	0,17
	3,0	4,5	2,4	2,3	4,5	3,2		
n. 75 Min.	x	5,6	2,0	2,7	4,2	6,2	3,64	0,09
	2,8	4,4	2,4	2,2	4,5	3,0		
n. 90 Min.	x	5,6	2,0	2,5	4,1	6,0	3,56	0,01
	2,7	4,4	2,4	2,2	4,5	2,8		

Versuchsreihe A Versuch 2

Coffein 0,2 g

Patient: Julius K., 29 J.; Versuchszeit: 2 Std. n. d. Frühstück

							Mittelwert	Differenz
Normal	6,0	5,1	6,2	5,9	4,5	4,1	4,07	–
	2,8	2,8	2,1	2,3	3,2	3,8		
n. 15 Min.	6,1	5,2	6,3	5,9	4,7	4,1	4,24	0,27
	3,0	2,9	2,6	2,6	3,6	3,9		
n. 30 Min.	6,4	5,2	6,5	6,2	4,8	4,5	4,38	**0,31**
	3,0	3,1	2,5	2,5	3,6	4,3		
n. 45 Min.	6,3	5,4	6,6	6,3	4,8	4,5	4,31	0,24
	3,0	3,1	2,3	2,3	3,4	4,3		
n. 60 Min.	6,3	5,4	6,3	6,2	4,7	4,3	4,28	0,21
	3,0	3,1	2,2	2,3	3,4	4,2		
n. 75 Min.	6,1	5,3	6,2	6,2	4,6	4,3	4,19	0,12
	2,9	3,0	2,1	2,3	3,3	4,0		
n. 90 Min.	6,0	5,1	6,1	6,0	4,5	4,2	4,08	0,01
	2,9	2,8	2,0	2,3	3,2	3,9		

Versuchsreihe A — Versuch 3

Coffein 0,2 g

Patient: Werner M., 26 J.; Versuchszeit: 2 1/2 Std. n. d. Frühstück

							Mittelwert	Differenz
Normal	x	x	3,5	1,5	x	4,4	3,67	—
	5,0	3,2	3,0	2,5	3,4	6,5		
n. 15 Min.	x	x	3,5	1,6	x	4,5	3,74	0,07
	5,1	3,2	3,1	2,6	3,6	6,5		
n. 30 Min.	x	x	3,7	1,8	x	4,6	3,90	0,23
	5,3	3,4	3,1	2,8	3,6	6,8		
n. 45 Min.	x	x	3,8	2,0	x	4,8	3,97	**0,30**
	5,3	3,5	3,1	2,8	3,6	6,8		
n. 60 Min.	x	x	3,7	1,9	x	4,6	3,89	0,22
	6,3	3,4	3,1	2,8	3,5	6,7		
n. 75 Min.	x	x	3,7	1,9	x	4,5	3,83	0,16
	5,2	3,4	3,0	2,7	3,5	6,6		
n. 90 Min.	x	x	3,6	1,6	x	4,4	3,73	0,06
	5,1	3,3	3,0	2,5	3,5	6,6		
n. 105 Min.	x	x	3,5	1,4	x	4,4	3,67	0,00
	5,0	3,2	3,0	2,4	3,5	6,6		

Coffein 0,2 g

Patient; Walter N., 23 J.; Versuchszeit: 1 1/2 Std. n. d. Frühstück

							Mittelwert	Differenz
Normal	3,2	x	2,0	2,0	x	3,9	2,78	—
	4,5	2,8	2,1	1,4	2,4	3,5		
n. 15 Min.	3,4	x	2,2	2,0	x	4,0	2,87	0,09
	4,5	3,0	2,2	1,4	2,4	3,6		
n. 30 Min.	3,5	x	2,2	2,1	x	4,3	2,99	0,21
	4,7	3,1	2,2	1,6	2,6	3,6		
n. 45 Min.	3,5	x	2,2	2,2	x	4,3	3,08	**0,30**
	4,9	3,1	2,4	1,8	2,6	3,8		
n. 60 Min.	3,4	x	2,2	2,2	x	4,2	3,02	0,24
	4,8	3,0	2,3	1,7	2,6	3,7		
n. 75 Min.	3,3	x	2,1	2,0	x	4,1	2,92	0,14
	4,6	3,0	2,2	1,7	2,5	3,7		
n. 90 Min.	3,2	x	2,1	2,0	x	4,0	2,85	0,07
	4,6	3,0	2,1	1,5	2,4	3,6		
n. 105 Min.	3,2	x	2,0	2,0	x	3,8	2,76	− 0,02
	4,5	2,9	2,0	1,4	2,3	3,5		

Versuchsreihe A

Versuch 5

Coffein 0,2 g

Patient: Erwin P. 25 J., Versuchszeit: 2 Std. n. d. Frühstück

							Mittelwert	Differenz
Normal	2,3	1,8	3,5	2,6	1,7	4,0	2,95	—
	x	1,6	4 4	2,5	1,5	6,5		
n. 15 Min.	2,5	1,9	3,6	2,6	1,7	4,1	3,03	0,08
	x	1,8	4,4	2,5	1,6	6,6		
n. 30 Min.	2,6	1,9	3,7	2,6	1,7	4,3	3,16	0,21
	x	2,0	4,6	2,9	1,9	6,6		
n. 45 Min.	2,6	2,2	3,9	2,8	2,0	4,5	3,30	**0,35**
	x	2,1	4,6	3,0	2,0	6,6		
n. 60 Min.	2,6	2,1	3,7	2,8	1,9	4,4	3,24	0,29
	x	2,0	4,4	3,1	2,0	6,6		
n. 75 Min.	2,4	2,0	3,7	2,7	1,9	4,4	3,15	0,20
	x	1,9	4,4	3,0	1,8	6,5		
n. 90 Min.	2,4	1,9	3,6	2,7	1,7	4,2	3,04	0,09
	x	1,7	4,3	2,7	1,7	6,5		
n. 105 Min.	2,3	1,8	3,4	2,6	1,6	4,1	2,93	—0,02
	x	1,5	4,3	2,6	1,5	6,5		

Mit sehr geringer Streuung zeigen die Versuche eine deutliche Wirkung auf die zentrale Schmerzempfindung. Der Durchschnitt der Ablesungen (12 Zähne) ergibt den Wert 0,29 (Minimum 0,21, Maximum 0,35). Zum Vergleich sei aus der Arbeit von Niggeschmidt[5]) der Wert für 0,1 g Pyramidon mit 0,29 und für 0,5 g Aspirin mit 0,61 angeführt. 0,2 g Coffein sind also etwa mit 0,1 g Pyramidon wirkungsgleich.

[5]) Niggeschmidt: Inaugural-Dissertation, Münster 1935 (in Vorbereitung).

In den folgenden Versuchsreihen wurde die Wirkung einer Coffeinzugabe von 0,1 g zu verschiedenen Mitteln aus der Gruppe der Antipyretika und Hypnotika geprüft. Die weiteren Versuchsergebnisse werden in abgekürzter Form gegeben. Es bedeuten in den folgenden Tabellen:

Patient I = Franz I., 23 J.

Patient II = Julius K., 29 J.

Patient III = Werner M., 26 J.

Patient IV = Walter N., 23 J.

Patient V = Erwin P., 25 J.

1 = Mittelwert der einzelnen Zähne.

2 = Differenz zum Normalwert.

Versuchsreihe B.

Die Verstärkung der Antipyretikawirkung durch Coffein ist von M ü n c h a u [6]) mit der gleichen Methode, aber einer anderen Apparatur untersucht worden. Seine Zahlenwerte sind deshalb mit den unserigen nicht vergleichbar. Er fand in allen Fällen eine Wirkungsverstärkung durch Coffein, die aber bei Aspirin am allerstärksten war, deutlich etwas weniger stark bei Antipyrin, deutlich gering bei Phenacetin und Novalgin. Im folgenden wurde Coffein mit Pyramidon gegeben.

Nach Niggeschmidt sind die einzelnen Maximalwerte für Pyramidon 0,3 g bei den gleichen 5 Versuchspersonen: 0,93, 0,92, 1,15, 1,17, 1,06, woraus sich der Mittelwert von 1,05 errechnet. Aus der ersten Versuchsreihe ergab sich für Coffein der Durchschnittswert 0,29. Die Summe würde also 1,34 betragen. Nun darf, wie uns die Erfahrungen bei Verdoppelung der Dosis eines wirksamen Mittels gezeigt haben, nicht damit gerechnet werden, daß sich die Ablesungszahlen von einer bestimmen Wirkungsstärke an einfach addieren. Im allgemeinen dürfte wohl bei einer Verdoppelung der Dosis der Ablesungswert um nur etwa 50 % ansteigen. Diese Erfahrung ist für die Bewertung der Versuchsergibnisse wesentlich.

---

[6]) Münchau: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Versuchsreihe B

Coffein 0,1 g + Pyramidon 0,3 g

Zeit in Minuten nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,60	—	3,68	—	3,51	—	3,28	—	3,73	—
15	4,15	0,55	4,24	0,56	4,03	0,52	3,83	0,45	4,26	0,53
30	4,41	0,81	4,51	0,83	4,30	0,79	4,15	0,77	4,61	0,88
45	4,69	**1,09**	4,73	**1,05**	4,53	1,02	4,39	1,01	4,91	**1,18**
60	4,43	0,83	4,39	0,71	4,77	**1,26**	4,66	**1,28**	4,55	0,82
75	4,15	0,55	4,12	0,45	4,40	0,89	4,34	0,96	4,22	0,49
90	3,81	0,21	4,87	0,19	4,09	0,48	3,99	0,61	4,03	0,30
105	3,59	-0,01	3,68	0,00	3,98	0,47	3,76	0,38	3,82	0,09
120					3,77	0,26	3,56	0,18	3,70	-0,03
135					3,49	-0,02	3,39	0,01		
Zeit in Std. nach dem Frühstück	1		2½		2		1½		2	

Aus den Einzelbestimmungen der Maximalwerte mit 1,09, 1,05, 1,26, 1,28, 1,18 und dem Mittelwert von 1,17 ergibt sich eine deutliche Verstärkung des Pyramidoneffektes, die aber geringer ist als sie von Münchau beim Aspirin gefunden wurde.

Versuchsreihe C.

Wie Niggeschmidt gezeigt hat, wird die schmerzstillende Wirkung der Antipyretika durch die Schlafmittel der Barbitursäurereihe herabgesetzt, durch einige andere Schlafmittel verstärkt. Unter ihnen ist die Verstärkung der Pyramidonwirkung am deutlichsten bei Abasin, das für sich allein die Schmerzempfindung praktisch nicht beeinflußt. Nach K r u l l[7]) ist der Wirkungswert von 0,25 g Abasin nur 0,11. Im folgenden wird 0,25 g Abasin mit 0,1 g Coffein. purum zusammengegeben.

[7]) Krull: Inaugural-Dissertation, Münster 1935 (in Vorbereitung).

Versuchsreihe C

Coffein 0,1 g + Abasin 0,25 g

Zeit in Minuten nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,39	—	3,78	—	3,31	—	3,22	—	3,22	—
15	3,59	0,20	3,90	0,12	3,47	0,16	3,37	0,15	3,41	0,19
30	3,68	0,29	4,08	0,30	3,56	0,25	3,49	0,27	3,63	**0,41**
45	3,83	**0,44**	4,17	**0,39**	3,76	**0,45**	3,61	**0,39**	3,55	0,34
60	3,70	0,31	4,03	0,25	3,64	0,33	3,53	0,31	3,45	0,23
75	3,56	0,17	3,90	0,12	3,49	0,18	3,41	0,19	3,36	0,14
90	3,48	0,09	3,77	-0,01	3,39	0,08	3,32	0,10	3,21	-0,01
105	3,39	0,00			3,31	0,00	3,22	0,00		
Zeit in Std. nach dem Frühstück	3		2		2½		3½		1	

Der Mittelwert von Abasin 0,25 g + Coffein 0,1 g mit 0,42 (Maximum 0,45, Minimum 0,39) zeigt eine deutliche Potenzierung der Wirkung. Es sei daran erinnert, daß die doppelte Coffeingabe von 0,2 g nur den Wert von 0,29 gegeben hat, sodaß 0,1 g Coffein, das nicht untersucht wurde, wohl als unwirksam angesehen werden kann.

Versuchsreihe D. Versuchsreihe E.

Auffallend sind die beiden folgenden Versuche, in denen 0,5 g Phenacetin und 0,5 g Aspirin — also die in 2 Tabletten Gelonida antineuralgica enthaltenen Mengen — zusammen gegeben wurden und mit der Wirkung bei Zusatz von 0,1 g Coffein verglichen wurde.

Versuchsreihe D

Phenacetin 0,5 g + Aspirin 0,5 g

Zeit in Minuten nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2
Normal	2,86	—	3,86	—	3,66	—	2,78	—	3,65	—
15	3,11	0,25	4,31	0,45	4,04	0,38	3,24	0,46	4,00	0,35
30	3,80	0,94	4,56	0,70	4,22	0,56	3,62	0,74	4,33	0,78
45	4,01	**1,15**	4,76	0,90	4,44	0,78	3,81	0,93	4,68	**1,03**
60	3,61	0,75	4,95	**1,09**	4,66	**1,00**	4,06	**1,28**	4,42	0,77
75	3,42	0,56	4,63	0,77	4,45	0,79	3,72	0,94	4,17	0,52
90	3,15	0,29	4,34	0,48	4,20	0,54	3,46	0,68	3,94	0,29
105	2,96	0,10	4,20	0,34	3,98	0,32	3,22	0,44	3,75	0,10
120	2,83	-0,03	3,92	0,06	3,79	0,13	3,00	0,22	3,61	-0,04
135			3,85	-0,01	3,63	-0,03	2,77	-0,01		
Zeit in Std. nach dem Frühstück	1½		3		2		3½		3	

Versuchsreihe E

Coffein 0,1 g + Phenacetin 0,5 g + Aspirin 0,5 g

Zeit in Minuten nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,42	—	3,84	—	3,75	—	3,02	—	3,56	—
15	3,67	0,15	4,07	0,23	4,15	0,40	3,27	0,25	3,88	0,32
30	3,84	0,42	4,22	0,38	4,44	0,69	3,47	0,45	4,20	0,64
45	4,15	0,73	4,80	0,96	4,63	0,88	3,77	0,55	4,40	0,84
60	4,64	**1,20**	4,92	**1,08**	4,92	**1,17**	3,99	**0,97**	4,81	**1,25**
75	4,14	0,72	4,60	0,76	4,66	0,89	3,69	0,67	4,45	0,89
90	3,82	0,40	4,30	0,46	4,40	0,65	3,48	0,46	4,16	0,60
105	3,62	0,20	4,03	0,19	4,16	0,39	3,28	0,26	3,95	0,39
120	3,42	0,00	3,84	0,00	3,96	0,19	3,02	0,00	3,79	0,23
135					3,75	0,00			3,55	-0,01
Zeit in Std. nach dem Frühstück	2		2		2½		3		2	

Wie die Zahlen zeigen, ist hier eine Verstärkung durch das Coffein nicht deutlich. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Streuung in beiden Versuchsreihen nicht unbeträchtlich ist. So

zeigt Niggeschmidt bei Phenacetin und Aspirin allein einen Wirkungswert von 1,28 und bei Coffeinzusatz nur 0,97. Werden diese beiden Zahlen als vielleicht durch irgendwelche Abweichungen von seinem Normalzustand bedingt angesehen und nur die Zahlen der vier anderen Versuchspersonen zugrunde gelegt, so errechnet sich als Durchschnitt der Versuchsreihe ohne Coffein 1,07 und mit Coffein 1,17, woraus sich auch hier eine geringe Verstärkung des Coffeins erweisen läßt. Zum Vergleich seien die Zahlenwerte der 5 Versuchspersonen für 2 Tabletten Gelonida antineuralgica angegeben, die von Mueller untersucht und geprüft worden sind.

Patient	I	II	III	IV	V	Mittelwert
2 Tabl. Gelonida antineuralgica	1,67	1,34	1,57	1,41	1,57	1,51

Der Mittelwert aus dieser Tabelle zeigt, daß der Zusatz von Codein eine erheblich größere Wirkungsverstärkung zu der gleichen Menge Phenacetin + Aspirin bewirkt.

Versuchsreihe F. Versuchsreihe G.

Wie bereits oben erwähnt, hat Niggeschmidt die Wirkungsverstärkung des Pyramidons durch einige an sich unwirksame Schlafmittel wie Abasin und Neodorm festgestellt. Er findet für 0,3 g Pyramidon einen Wirkungswert von 1,05, für 0,25 g Abasin einen Wirkungswert von 0,11 und für 0,3 g Neodorm einen Wirkungswert von 0,11. Dagegen bewirkt 0,3 g Pyramidon + 0,3 g Neodorm eine Verstärkung über den Additionswert der Ablesung hinaus mit 1,21 gegenüber 1,16 bei der Addition. Noch wesentlich deutlicher überlegen ist das Zusammenwirken von 0,25 g Abasin mit 0,3 g Pyramidon, das einen Mittelwert von 1,41 ergibt gegenüber dem Additionswert von 1,16. Es war nun die Frage zu prüfen, ob der Coffeinzusatz diese Wirkung noch verstärken könnte. In den folgenden beiden Versuchsreihen wurde also 0,25 g Abasin + 0,3 g Pyramidon und 0,3 g Neodorm + 0,3 g Pyramidon in den angegebenen Mengen mit je 0,1 g Coffein zusammen gegeben.

Versuchsreihe F

Coffein 0,1 g + Abasin 0,25 g + Pyramidon 0,3 g

Zeit in Minuten nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,55	—	3,78	—	3,55	—	3,22	—	3,67	—
15	3,95	0,40	4,18	0,40	3,94	0,39	3,50	0,28	3,96	0,29
30	4,19	0,64	4,56	0,78	4,43	0,88	3,72	0,50	4,50	0,83
45	4,70	1,15	4,78	1,00	4,60	1,05	4,59	**1,37**	4,92	1,25
60	5,12	**1,57**	5,28	**1,50**	4,99	**1,44**	4,13	0,91	5,36	**1,69**
75	4,63	1,08	4,98	1,20	4,63	1,08	3,93	0,71	5,04	1,37
90	4,46	0,91	4,54	0,76	4,31	0,76	3,65	0,43	4,60	0,93
105	4,16	0,61	4,12	0,34	4,08	0,53	3,34	0,12	4,20	0,53
120	3,86	0,31	4,79	0,01	3,77	0,22	3,23	0,01	3,94	0,27
135	3,58	0,03			3,54	-0,01			3,67	0,00
150	3,53	-0,02								
Zeit in Std. nach dem Frühstück	2½		3		2½		2¼		2	

Versuchsreihe G

Coffein 0,1 g + Pyramidon 0,3 g + Neodorm 0,3 g

Zeit in Minuten nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,51	—	3,64	—	4,18	—	3,37	—	3,96	—
15	4,12	0,61	3,89	0,25	4,52	0,34	3,74	0,37	4,16	0,20
30	4,40	0,89	4,28	0,64	4,97	0,79	4,01	0,64	4,45	0,49
45	4,73	1,22	4,50	0,86	5,13	0,95	4,32	0,95	4,70	0,74
60	5,02	**1,51**	4,96	**1,32**	5,41	**1,23**	4,74	**1,37**	4,81	0,85
75	4,38	0,87	4,68	1,04	4,99	0,81	4,33	1,01	5,26	**1,30**
90	4,26	0,75	4,31	0,67	4,83	0,65	4,20	0 83	5,06	1,10
105	4,03	0,52	3,83	0,19	4,58	0,40	3,86	0,49	4,74	0,78
120	3,72	0,21	3,63	-0,01	4,23	0,05	3,63	0,26	4,41	0,45
135	3,51	0,00			4,16	-0,02	3,39	0,02	4,17	0,21
150									3,97	0,01
Zeit in Std. nach dem Frühstück	2		3		2		1½		2	

Das Ergebnis entspricht den Erwartungen. In beiden Fällen wird durch den Coffeinzusatz die analgetische Wirkung verstärkt und zwar in den Versuchen mit Abasin wird der Durchschnittswert von 1,41 auf 1,51 und in den Versuchen mit Neodorm von 1,21 auf 1,35 gesteigert. Es zeigt sich also auch in dieser Versuchsreihe die Wirkungsverstärkung durch Coffein.

Übersichtstabelle 1.

Patient		A	B	C	D	E	F	G
I	a	20'	15'	15'	15'	15'	15'	15'
	b	0,21	1,09	0,44	1,15	1,20	1,57	1,51
	c	90'	105'	105'	120'	120'	150'	135'
II	a	15'	15'	15'	15'	15'	15'	15'
	b	0,31	1,05	0,39	1,09	1,08	1,55	1,32
	c	90'	105'	90'	135'	120'	120'	120'
III	a	20'	15'	15'	15'	15'	15'	15'
	b	0,30	1,26	0,45	1,00	1,17	1,44	1,23
	c	105'	135'	105'	135'	135'	135'	135'
IV	a	20'	15'	15'	15'	15'	15'	15'
	b	0,30	1,28	0,39	1,28	0,97	1,37	1,37
	c	105'	135'	105'	135'	120'	120'	135'
V	a	20'	15'	15'	15'	15'	15'	15'
	b	0,35	1,18	0,41	1,03	1,25	1,69	1,30
	c	105'	120'	90'	120'	135'	135'	150'

Zeichenerklärung:

A = Coffein 0,2 g
B = Coffein 0,1 g + Pyramidon 0,3 g
C = Coffein 0,1 g + Abasin 0,25 g
D = Phenacetin 0,5 g + Aspirin 0,5 g
E = Phenancetin 0,5 g + Aspirin 0,5 g + Coffein 0,1 g
F = Pyramidon 0,3 g + Abasin 0,25 g + Coffein 0,1 g
G = Pyramidon 0,3 g + Neodorm 0,3 g + Coffein 0,1 g

I = Patient Franz I.
II = Patient Julius K.
III = Patient Werner M.
IV = Patient Walter N.
V = Patient Erwin P.

a = Eintritt der Wirkung.
b = Maximum der Wirkung.
c = Ende der Wirkung.

Wenn aus den 5 Einzelergebnissen der 5 Versuchspersonen der Durchschnitt errechnet wird, so ergibt sich folgende Uebersichtstabelle 2.

Übersichtstabelle 2.

	Versuchsreihen:						
	A	B	C	D	E	F	G
a	19'	15'	15'	15'	15'	15'	15'
b	0,29	1,17	0,42	1,11	1,13	1,51	1,35
c	99'	119'	99'	128'	126'	132'	135'

Zusammenfassung.

Es konnte gezeigt werden, daß das Coffein für sich allein deutlich die Schmerzempfindung herabsetzt. Es ist in der Dosis von 0,2 g ebenso stark wirksam wie 0,1 g Pyramidon an den gleichen Versuchspersonen. Nach Niggeschmidt sind die Maximalwerte für Pyramidon 0,1 g bei den gleichen Versuchspersonen 0,23, 0,33, 0,35, 0,23, 0,32, woraus sich der Mittelwert von 0,29 errechnet, der also in der Wirkung einer Dosis 0,2 g Coffein entspricht. Wenn wir berücksichtigen, daß bei den anderen antipyretischen Mitteln wesentlich höhere Dosen notwendig sind als beim Pyramidon, so reicht damit die analgetische Wirkungsstärke des Coffeins an die der Antipyretika heran. Daher ist es verständlich, daß auch in der Kombination mit Antipyreticis, deren schmerzstillende Wirkung verstärkt wurde, wie am Beispiel von Pyramidon gezeigt wurde. Die schmerzstillende Wirkung des Coffeins wird durch Abasin ebenso potenziert, wie nach Niggeschmidt die Wirkung der Antipyretika. Auch bei der Kombination von Schlafmitteln mit Antipyreticis (Pyramidon) wirkt der Zusatz von Coffein verstärkend. Dies wurde bei den Mischungen von Pyramidon mit Abasin und mit Neodorm gezeigt. Es ist dabei hervorzuheben, daß es sich bei unserer Versuchsanordnung nur um die Wirkung auf die zentrale Schmerzempfindung handelt und daß andere Deutungen, wie sie in der Einleitung versucht wurden, hierbei überflüssig sind. Daraus lassen sich Regeln für möglichst wirksame Arzneimittel ableiten. Nach den vergleichenden Versuchen Muellers wirkt von allen Handelspräparaten weitaus am stärksten das Saridon. Es enthält das Schlafmittel Sedormid, das ähnlich wie Abasin oder Neodorm die antipyretische Wirkung verstärkt. Ferner enthält es Phenacetin und ein offenbar stark wirksames neues Pyrazolonderivat, das vielleicht dem Pyramidon überlegen ist, und außerdem ist noch Coffein zugesetzt. Die Wirkungsstärke dieses Mittels, das in der Gesamtmenge von 0,25 g schon sehr stark wirksam ist, beruht also auf den stark potenzierenden Wirkungen dieses Gemisches, das den obigen Regeln entsprechend zusammengesetzt ist.

Lebenslauf.

Als Sohn des techn. Rb.-Inspektors Lambertus Penning wurde ich am 31. Dezember 1909 zu Fürstenau in Hannover geboren. Am staatlichen Gymnasium in Warendorf in Westfalen erhielt ich am 23. Februar 1932 das Zeugnis der Reife. In Münster studierte ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität Zahnheilkunde. Dort bestand ich am 28. April 1934 die zahnärztliche Vorprüfung und am 25. November 1935 die zahnärztliche Staatsprüfung.